

De l'Étiologie et de la Pathogénie du Typhus Exanthématique

(ESSAI DE REVUE GÉNÉRALE)

THÈSE

PRÉSENTÉE

A LA FACULTÉ DE MÉDECINE ET DE PHARMACIE DE LYON

et soutenue publiquement le 18 Décembre 1920

POUR OBTENIR LE GRADE DE DOCTEUR EN MÉDECINE

PAR

Firmin GALLIOT

Né le 9 Novembre 1893 à Chailly-les-Marais (Vendée)



LYON

—
Imprimerie du SUD-EST

JEAN DEPRELLE, ÉDITEUR

3, Avenue de la Bibliothèque, 3

—
1920

De l'Étiologie et de la Pathogénie du Typhus Exanthématique

(ESSAI DE REVUE GÉNÉRALE)

THÈSE

PRÉSENTÉE

A LA FACULTÉ DE MÉDECINE ET DE PHARMACIE DE LYON

et soutenue publiquement le 18 Décembre 1920

POUR OBTENIR LE GRADE DE DOCTEUR EN MÉDECINE

PAR

Firmin GALLIOT

Né le 9 Novembre 1893 à Chaillé-les-Marais (Vendée)



LYON

—
Imprimerie du SUD-EST

JEAN DEPRELLE, ÉDITEUR

3, Avenue de la Bibliothèque, 3

—
1920

PERSONNEL DE LA FACULTÉ

MM. HUGOUNENQ..... DOYEN
J. LEPINE..... ASSESEUR.

PROFESSEURS HONORAIRES

MM. AUGAGNEUR, SOULIER, CAZENEUVE,
BEAUVISAGE, LACASSAGNE, TESTUT, POLLOSSON (M).

PROFESSEURS

Cliniques médicales	{ MM. TEISSIER
Cliniques chirurgicales	{ ROQUE
Clinique obstétricale et Accouchements.....	BARD
Clinique ophtalmologique	TIXIER
Clinique des maladies cutanées et syphilitiques.....	BERARD
Clinique neurologique et psychiatrique.....	FABRE
Clinique des maladies des enfants.....	ROLLET
Clinique des maladies des femmes.....	NICOLAS
Clinique d'oto-rhino-laryngologie	LEPINE (J.)
Clinique des des maladies des voies urinaires.....	WEILL
Clinique chirurgicale des maladies des enfants.....	POLLOSSON (A.)
Physique biologique, Radiologie et Physiothérapie.....	LANNOIS
Chimie biologique	ROCHET
Chimie organique et Toxicologie.....	NOVE-JOSSERAND
Matière médicale et Botanique.....	CLUZET
Parasitologie et Histoire naturelle médicale.....	HUGOUNENQ
Anatomie	MOREL
Anatomie générale et Histologie.....	MOREAU
Physiologie	GUIART
Pathologie interne	LATARGET
Pathologie et Thérapeutiques générales.....	POLICART
Anatomie pathologique	DOYON
Médecine opératoire	COLLET
Médecine expérimentale et comparée.....	MOURIQUAND
Médecine légale	PAVIOT
Hygiène	VILLARD
Thérapeutique	ARLOING (F.)
Pharmacologie	ETIENNE MARTIN
	COURMONT (P)
	PIC
	FLORENCE

PROFESSEURS ADJOINTS

Pathologie externe	VALLAS
Propédeutique de gynécologie.....	CONDAMIN

CHARGES DE COURS COMPLÉMENTAIRES

Chimie minérale	BARRAL
Accouchements	COMMANDEUR
Embryologie	HOVELACQUE
Anatomie topographique	PATEL
Botanique.....	BRETIN
Urologie	GAYET
Stomatologie	TELLIER

AGRÉGÉS

MM.	MM.	MM.	MM.
BARRAL	CADE	COTTE	CORDIER
COMMANDEUR	GUILLEMARD	DUROUX	ROUBIER
NOGIER	GARIN	HOVELACQUE	FAVRE
BRETIN	SAVY	TRILLAT	MURARD
LERICHE	PROMENT	SARVONAT	BONNET
THEVENOT (Léon)	THEVENOT (Lucien)	FLORENCE	GRAVIER, chargé des
TAVERNIER	PIERY	ROCHAI	fonctions

M. BAYLE, Secrétaire.

EXAMINATEURS DE LA THÈSE

MM. GUIART, Président ; NICOLAS, Assesseurs
MM. GARIN et FAVRE, Agrégés

La Faculté de médecine de Lyon déclare que les opinions émises dans les dissertations qui lui sont présentées doivent être considérées comme propres à leurs auteurs, et qu'elle n'entend leur donner ni approbation, ni improbation.

À LA MÉMOIRE DE MON ONCLE
LE DOCTEUR GERMAIN COUZIN

A MA GRAND'MÈRE

A MON PÈRE ET A MA MÈRE

A MES PARENTS ET A MES AMIS

A MON PRÉSIDENT DE THÈSE
MONSIEUR LE PROFESSEUR J. GUIART

CHEVALIER DE LA LÉGION D'HONNEUR

Pour le grand honneur qu'il nous
a fait en acceptant la présidence de
cette thèse.

A MES MAÎTRES DE LA FACULTÉ DE LYON
ET DE L'ÉCOLE DE MÉDECINE DE POITIERS

A MES JUGES

A MONSIEUR LE MÉDECIN INSPECTEUR ÉCOT

OFFICIER DE LA LÉGION D'HONNEUR

DIRECTEUR DE L'ÉCOLE DU SERVICE DE SANTÉ MILITAIRE

INTRODUCTION

Le typhus exanthématique est probablement ancien comme l'homme lui-même. On trouve dans les livres des Hébreux et dans la médecine arabe des descriptions qui répondent à cette maladie. Mais c'est Frascator, le premier, qui nous en fournit une étude intéressante, avec les précieuses observations recueillies en Italie au cours des épidémies de 1505 et de 1524.

Depuis le commencement du xvi^e siècle jusqu'à vers le milieu de celui-ci le typhus a régné sans discontinuer sur toute la surface de l'Europe. Son histoire est intimement liée à celle des guerres, des famines, des grandes misères qui ont affligé les peuples durant cette période si profondément troublée.

Vers 1815, après avoir tant de fois couvert l'Europe de ces pandémies, il s'est confiné dans quelques contrées malheureuses, où la misère permanente l'entretint à l'état endémique et lui donna parfois l'essor épidémique. De nos jours il existe encore un certain nombre de foyers et aucun pays d'Europe pour ainsi dire n'en est exempt. Il persiste en Orient, en Russie, en Pologne, dans les Balkans, au Maroc. Il appartient plus spécialement aux groupes des populations isolées par leur position géographique et arriérées par leur état social. Les villes pourtant

n'en sont point exemptes. En général les foyers générateurs de typhus des villes sont les quartiers où la misère est la plus grande et la population la plus dense.

Le typhus a été le fléau inséparable de toutes les guerres. Rappelons pour mémoire les épidémies du siège de Wilna en 1812 et de la campagne de Crimée en 1834. Dans les Balkans en 1913 et pendant la dernière guerre qui ensanglanta toute l'Europe, il régna à nouveau en maître, avec une intensité qu'il n'avait connu depuis longtemps. En Serbie en 1915 il détruisit un tiers de l'armée serbe (Garin). Puis il ravagea la Roumanie, la Pologne. En Allemagne les camps de prisonniers furent décimés par cette terrible maladie. En France, par une prophylaxie judicieusement conduite et grâce à des notions d'épidémiologie dues aux remarquables travaux de Ch. Nicolle, il ne fut observé que quelques cas ; ensore ne s'agissaient-ils que d'étrangers qui furent immédiatement isolés.

Depuis 1909, les acquisitions furent nombreuses, aussi nous a-t-il paru intéressant de les réunir, principalement en ce qui concerne l'étiologie et la pathogénie du typhus. Nous avons essayé en même temps d'en faire l'historique, en mentionnant des différentes recherches ainsi que les opinions ou hypothèses émises depuis que le typhus a été isolé comme entité morbide.

CHAPITRE PREMIER

ETIOLOGIE DU TYPHUS EXANTHÉMATIQUE ; DIFFÉRENTES

OPINIONS. — LA TRANSMISSION PAR LE POU. —

CONDITION DE CETTE TRANSMISSION

La véritable étiologie du typhus a été longtemps méconnue ; depuis que cette maladie a été isolée comme entité morbide de nombreuses opinions se sont faits jour, mais, ce n'est que grâce aux remarquables travaux de Ch. Nicolle et de ses collaborateurs, qu'ont été fournies les données exactes de sa transmission.

Autrefois, étant donné le mode d'apparition sporadique ou épidémique du typhus, en dehors de ses foyers d'endémicités reconnus, et ceci souvent sans contagion préalable, les esprits même les plus sévères admettaient sa *spontanéité*. (Murchison).

Cependant la cause du typhus la plus communément admise était la contagion. Elle était surtout redoutée dans les salles bondées de typhiques ; ce qui faisait dire à F. Jacquot, en 1856, que le typhus est presque fatalement transmissible dans l'air confiné et peu renouvelé des hôpitaux et ambulances encombrés de typhiques et de malades ordinaires. On avait en effet remarqué que dans les salles largement aérées, la contagion pouvait être sinon

prévenue du moins contenue dans de certaines limites.

L'air atmosphérique paraissait être le véhicule le plus ordinaire du contagé, la transmission de lit à lit avait été souvent observée pendant les deux épidémies de Crimée (Haspel). Lorsqu'elle comportait une certaine distance on pensait qu'elle s'effectuait le plus souvent par l'intermédiaire des effets provenant des malades. De nombreux exemples témoignaient du danger auquel on s'exposait à manipuler les objets qui leur avaient appartenu.

Depuis longtemps déjà on s'était rendu compte de ce fait, à savoir que l'écllosion des épidémies de typhus n'avait aucun rapport avec la distribution de l'eau potable et qu'à ce point de vue le typhus comportait une étiologie toute différente de celle du choléra et de la fièvre typhoïde. Le typhus au contraire se propage comme la variole ou l'influenza.

On admettait que l'agent infectieux résidait au moins partiellement dans la peau, qu'il était contenu probablement dans les lamelles épidermiques que les malades, dans leurs mouvements semaient autour d'eux directement ou par l'intermédiaire de la literie ou de leurs vêtements.

En 1893, le professeur Chantemesse, à la suite de l'épidémie de Lille, croyait que la transmission du typhus empruntait un autre véhicule de contagé et se faisait par les produits de l'expectoration. Il se basait sur ce que les typhiques présentent en effet des lésions constantes des voies aériennes. Cette cause n'était probablement pas unique, en tous cas, elle n'infirmit en rien le mode étiologique de la transmission par contact direct.

A la suite de l'épidémie de typhus qui avait sévit en

Algérie, pendant les années 1867, 1868 et 1869, Kelsch disait, à l'Académie de Médecine, le 18 avril 1893, que le germe de la maladie était inconnu, mais qu'il était permis de supposer qu'il habitait nos cavités naturelles à l'état de parasite inoffensif. Absolument silencieux à l'état normal, il est possible à ce germe de passer à l'activité pathogène, lorsque le terrain qui le porte subit de profondes détériorations par suite de la misère, de l'encombrement et des états morbides qui en résultent. Mais l'agent typhogène devenu virulent n'a vraiment pas de prise sur les organismes parvenus au dernier degré de la résistance vitale, où il n'y réalise que des effets imparfaits, frustes, par contre que cette graine vienne à être semée dans des groupes moins réfractaires, elle y détermine les plus grands ravages. En un mot les nomades joueraient à l'égard du typhus le même rôle que les individus atteints de diarrhée prémonitoire vis-à-vis du choléra.

A la séance de la Société Médicale des Hôpitaux, du 7 juillet 1893, Netter émettait l'hypothèse du rôle des ectoparasites dans la transmission typhus exanthématique, il disait : « Je crois que le sang des typhiques est souvent en cause et à mon avis les nombreux parasites qu'hébergent les clients habituels du typhus sont les agents fréquents de la transmission de la maladie, portant chez l'un les germes qu'ils ont puisés dans le sang d'un autre. »

Reprenant l'opinion de Netter, Ch. Nicolle et ses collaborateurs A. Conrath et E. Conseil, démontrèrent en 1911 que le pou est l'agent de transmission du typhus exanthématique comme il est celui de la fièvre récurrente. « L'observation des épidémies eut suffi à le démontrer,

si l'expérimentation s'était montrée impuissante. Le typhus en effet suit l'homme malade dans ses déplacements, il campe au relais où il couche, part de là pour accompagner à leur tour ceux qu'il y a fréquentés ; il est lié à leur peau, à leur loque et ne s'arrête qu'au seuil des hôpitaux et partout où l'homme trouve de l'eau, du savon et du linge propre. Toutes les catastrophes collectives, qui ramènent l'humanité vers la barbarie, s'accompagnent d'épidémies typhiques. Ainsi ont agi au cours de l'histoire les guerres et les disettes, même dans les périodes comme la nôtre, où la civilisation semblait les avoir abolies. Il y a d'autre part correspondance saisonnière entre le nombre des poux rencontrés sur l'homme et l'éclosion des épidémies typhiques (printemps dans le Nord de l'Afrique ; hiver dans les régions froides et montagneuses de la Chine où, sous les épais vêtements des indigènes qui ne les dépouillent jamais, les poux trouvent, au rapport de nos missionnaires, les conditions les plus favorables à leur multiplication.) » (Ch. Nicolle).

Cependant, pour certains auteurs et en particuliers pour les allemands, cette preuve n'est pas convaincante et n'exclut pas l'hypothèse d'un autre mode de transmission. D'après les uns la contagion se ferait pas l'air, d'après les autres l'infection se transmettrait par projection de gouttelettes de salive.

Krauss en 1915, soutint la première théorie. Il avait remarqué que, dans les salles de typhiques bien aérées, le personnel ne contracte pas le typhus. Friedberger, en 1918, à la suite de l'épidémie de Poméranie, mit en doute la transmission du typhus par le pou ; il a trouvé, en effet, des cas qu'il ne pouvait expliquer par les piqûres

de cet insecte. (Personnes qui contractèrent le typhus sans avoir jamais senti une piqûre de pou).

La théorie de la transmission par projection de gouttelettes de salive est supportée par Rondke, en 1915. Il s'appuie sur le cas d'une infirmière qui contracta le typhus, alors que les malades qu'elle soignait étaient complètement épouillés et qu'il n'y avait eu aucun nouvel entrant depuis six jours. Toutes les précautions avaient été prises de sa part, mais elle ne portait pas de masque. Sellards et Shatucks citent un cas semblable. Ce sont les seuls cas sérieux en faveur de cette théorie, cependant nombreux sont les cas dans lesquels l'infection ne se produisit pas bien que les circonstances aient été favorables à ce mode de transmission. Schone cite le cas d'un enfant atteint de typhus, dont le père coucha dans le même lit pendant toute la durée de la maladie. Non seulement le père ne fut pas contaminé, mais il n'eut à aucun moment une réaction de Weil-Felix positive.

Contre la théorie en faveur de la transmission aérienne, Jeanneret-Minkine élève l'argument suivant : le pou est bien moins actif à une basse température que lorsqu'elle atteint 37° c. Ces insectes sont immobiles à 0° ; à 10° ils se meuvent très lentement, alors qu'à 20° ils commencent à être actifs, pour l'être beaucoup plus à 37° ou 40°. C'est ce qui explique que dans une chambre bien aérée, le danger d'infection est moindre ; en raison de la température plus basse le pou a peu tendance à se déplacer.

En somme tous les arguments des adversaires de la théorie qui considère le pou comme le seul transmetteur de la maladie, sont basés sur des cas qu'ils ne peuvent expliquer par suite de l'absence de pou, ou le fait que

plusieurs personnes qui avaient été infectées n'avaient jamais trouvé ces insectes sur eux ou senti la piqure. Or, malgré l'emploi des mesures prophylactiques antipédiculaires les plus rigoureuses, il est très difficile d'être absolument sûr qu'un malade soit complètement épouillé ; les petites lentes pouvant facilement échapper aux recherches.

D'autre part si l'on considère l'argument des gens — et en l'espèce des médecins — chez qui le typhus s'est déclaré sans qu'ils aient jamais senti une piqure ou qu'ils aient trouvé les traces sur eux, on peut citer les expériences de Sikora, qui dans ses recherches, piqué plusieurs milliers de fois, déclare que quelque poux seulement produisent une sensation analogue à la piqure d'une fine aiguille. Les petites marques rouges disparaissent dans une demi-heure à une heure au plus. Dans ces conditions on comprend qu'il est très possible d'être piqué par un pou sans le sentir et sans que l'on puisse même trouver la trace de la piqure. L'argument cité plus haut perd donc toute sa force.

Quelques auteurs ont suggéré que le typhus est peut-être transmis par d'autres insectes que le pou de corps. Wilder dans ses expériences a démontré que la punaise ne transmet par le typhus, d'ailleurs s'il n'en était ainsi les maisons seraient des foyers de typhus, ce qui est contraire aux faits. D'autre part il n'y a point concordance entre la date d'apparition des insectes et celle de la maladie, au contraire quand les insectes paraissent les épidémies décroissent. La puce ne transmet pas le typhus, il en est de même des stomoxes, tiques et moustiques. Dans

certain pays, au Djerid par exemple, la puce est inconnue et cependant le typhus y est commun,

La preuve expérimentale de la transmission du typhus par le pou de corps est donnée par les expériences de Nicolle, Comte et Conseil qui ont montré les premiers que le typhus pouvait être transmis d'un singe à un autre de cette manière. Ils avaient auparavant inoculés les singes avec du sang de typhique et avaient trouvé que ces animaux peuvent contracter la maladie. Ricketts et Wilder, puis Goldberger et Anderson décrivent des expériences similaires qui confirment les précédentes.

La démonstration expérimentale de la transmission du typhus à l'homme est fournie par des cas accidentels, et par les observations innombrables recueillies au cours de la dernière guerre. Nicolle, Blanc et Conseil racontent l'histoire du gardien de pénitencier de Tunis. Celui-ci fit piquer par des poux infectés l'un des deux ouvriers venant du dehors, sans qu'il y ait eu contact avec des typhiques. L'ouvrier piqué contracta le typhus tandis que l'autre resta indemne. Ils décrivent encore le cas d'un aide de laboratoire qui fut piqué accidentellement par un pou infecté et contracta la maladie. Au cours de l'épidémie serbe en 1915 et Roumanie en 1918, les observations recueillies constituent une éclatante démonstration du rôle du pou comme auteur exclusif du typhus. Aucun doute ne peut subsister aujourd'hui à cet égard. Si l'on est parvenu à maîtriser l'épidémie et à éteindre nombre de foyers naissants, c'est à l'épouillage rigoureux, systématique et réitéré qu'on le doit. Rappelons pour mémoire les observations prises sur eux-mêmes par une série de médecins, qui piqués par un seul pou, ont suivi, jour

par jour l'évolution de leur maladie après l'avoir annoncée d'avance. Elles sont des plus significatives.

Le pou ne devient virulent que quelques jours après le repas infectant (7 à 10 jours). Il semble donc qu'il y ait soit évolution, soit culture du microbe inconnu entyphus chez le pou.

Ce microbe est présent dans le tube digestif de l'insecte au moment où la piqûre devient infectante, car les crottes de poux se montrent virulentes pour le singe ou le cobaye dans les mêmes conditions que la piqûre. (Ch. Nicolle).

La transmission héréditaire du virus exanthématique ne semble pas démontrée (Ch. Nicolle). En 1914, Edm. Sergent, H. Foley et Ch. Vialatte sont venus un instant ébranler cette conception. Ils tiraient leurs conclusions d'expériences faites sur des lentes recueillies sur un malade atteint de typhus. Or celles-ci peuvent fort bien avoir été contaminées à la surface, soit par le sang d'une exco-riation et terminée par le grattage, soit par les crottes de l'insecte, qui comme nous venons de le voir, sont virulentes.

Ch. Nicolle, Blanc et Conseil, également en 1914, reprirent ces expériences en inoculant non les lentes mais seulement des jeunes poux, nés d'infectés, et obtinrent des résultats tout à fait différents. La transmission héréditaire de l'infection exanthématique chez le pou ne semble donc pas prouvée, et pour ces auteurs, elle paraît peu probable.

Le pou de tête transmet le typhus comme le pou de corps.

La souillure de la peau intacte par le sang, la projec-

tion de virus dans les yeux, une piqûre même avec un instrument contaminé ne transmettent pas le virus.

Le pou est donc le seul agent de transmission du typhus ; un malade privé de ses poux n'est nullement dangereux. Les résultats obtenus par les seules mesures dirigées contre les poux dans les épidémies récentes de la guerre ont surabondamment démontré le rôle exclusif du pou.

La transmission du typhus dépend donc à l'aide de deux facteurs, homme et pou.

1° L'homme réservoir unique de virus dans la nature, chez qui le microbe existe en circulation dans le sang durant plus que l'étendue de la maladie (de l'avant-veille de la fièvre jusqu'au jour qui suit la défervescence).

2° Le pou agent exclusif de la transmission et dont la piqûre ne devient virulente que sept ou huit jours au moins après qu'il a commencé à se nourrir du sang de l'homme malade.

Un rôle important dans l'étiologie du typhus est joué par l'enfant, chez lequel la maladie se montre généralement très légère (parfois chez le nouveau-né, du type *infection innaparente*), dont on ne se défie pas et qui réalise ainsi le plus classique et le plus dangereux réservoir de virus. (Ch. Nicolle).

CHAPITRE II

NATURE DE L'AGENT PATHOGENE DU TYPHUS

Malgré tous les microbes incriminés, — et on sait qu'ils nombreux — l'agent pathogène du typhus est encore inconnu. On a cependant souvent parlé de sa découverte. Depuis 1880 on a décrit des bactéries, des protozoaires, des corps cellulaires comme autant d'organismes causes de la maladie. Certains auteurs même le considèrent comme appartenant à la catégorie des virus filtrants.

Agent pathogène considéré comme virus filtrant

Ce qui fait penser tout d'abord à la nature filtrante du microbe du typhus c'est que ni le microscope ni l'ultramicroscope ne montre de formes parasitaires indiscutables dans sang virulent de l'homme malade ou des singes ou cobayes infectés. Les corps bacilliformes à coloration bipolaire, décrits par quelques auteurs, et cultivés par certains, n'ont pu reproduire le typhus expérimental cependant si net du cobaye ou du singe.

D'autre part, il ressort des essais déjà nombreux de filtration du virus exanthématique, que les résultats positifs ont été très inconstants. Pour les expliquer et mettre d'accord l'hypothèse d'un microbe invisible et cependant

non présent dans le filtrat, Ch. Nicolle a émis autrefois l'hypothèse que le virus avait exclusivement un siège intracellulaire (intra-leucocytaire pour le sang), et que le filtre, arrêtant ces cellules, ne laissait point passer le virus qu'elles contiennent. En effet, si l'on centrifuge à fond du sang virulent, après l'avoir légèrement citraté et qu'on inocule séparément les diverses couches au singe, on s'aperçoit que seule la couche leucocytaire se montre infectieuse alors que les globules rouges lavés sont dépourvus de toute virulence et que le sérum sanguin n'est qu'inconstamment actif. De plus, les globules blancs du sang, sont chez le typhique, manifestement altérés.

Cependant les partisans de la théorie bactérienne, peuvent objecter, que le dépôt des bactéries se fait à la surface de la couche leucocytaire et que la virulence de celle-ci tient à ce que pratiquement bactéries et leucocytes sont inséparables.

Les expériences de filtration du virus contenu dans les poux, entreprises par Ch. Nicolle ont toujours donné des résultats négatifs. On pouvait cependant espérer que ce virus se montrerait plus apte que celui du sang à traverser les bougies de terre poreuse.

Aux nombreuses expériences négatives de filtration du virus exanthématique contenu dans le sang des malades, les partisans de la filtrabilité du virus ne peuvent opposer comme résultats positifs, d'après Ch. Nicolle, que les cas suivants :

Un cas d'inoculation positive au singe (Ch. Nicolle, A. Conor, et E. Conseil) avec le filtrat de sérum des malades.

Deux cas où l'innoculation d'un semblable filtrat a pro-

duit chez le singe, non l'infection mais l'immunité. (Ch. Nicolle et ses collaborateurs ; Ricketts et Wilder.)

Deux cas où l'innoculation du filtrat de poux infectés a produit, non l'infection, mais un certain degré d'immunité. (Ch. Nicolle).

La question demeure donc encore en suspens. Pour Ch. Nicolle tout se passe en effet comme si le filtrat était trop pauvre en microbes. Peut-être aussi les singes n'ont-ils pas une sensibilité suffisante. On sait en effet que pour les infecter sûrement, la voie péritonéale et une quantité élevée de sang virulent (5 c. c.) sont nécessaires. Une expérience sur l'homme n'est pas à préconiser.

En résumé, la filtrabilité du virus exanthématique n'étant point établie d'une façon indiscutable, malgré les contradictions des différents auteurs, l'hypothèse de la nature bactérienne de l'agent du typhus n'est pas à rejeter.

Agent pathogène considéré comme une bactérie

Par contre les auteurs qui soutiennent la nature bactérienne, de l'agent du typhus, n'ont pas apporté jusqu'à présent la preuve convaincante : la reproduction du typhus expérimental si net du singe ou du cobaye avec leurs cultures. Les bactéries décrites, ont été découvertes le plus souvent ou chez l'homme ou chez le pou. Bien que différentes entre elles, les descriptions des différents auteurs permettent de reconnaître des germes voisins peut-être identiques. Nous en retiendrons ici que les principales, celles qui nous paraissent présenter le plus grand intérêt.

A) Bactéries découvertes chez l'homme

En 1881, Brautlecht isola de l'urine chez plusieurs typhiques un microbe qu'il considéra comme caractéristique, mais qui n'a jamais été retrouvé depuis.

Le professeur Hlava, lors de l'épidémie de Prague, en 1888, trouva vingt fois sur trente-trois à l'autopsie, soit dans le sang soit dans la rate, et deux fois sur le vivant, un microbe se présentant tantôt sous la forme d'un coccus ovoïde, tantôt sous celle d'un bacille très court double ou en chaînettes. Ce stréptobacille, facile à colorer par le Gram pousse rapidement dans le bouillon à 37°, sous forme d'un précipité blanc occupant le fond du tube. Sur gélose il donne des colonies blanchâtres. Il n'est pas pathogène pour les animaux. Cependant Hlava obtint deux résultats positifs sur de jeunes porcs. Les ayant sacrifiés il ne trouva les stréptobacilles que dans un foyer broncho-pneumonique chez le premier et dans le rein chez le second.

En 1893, Dubief et Bruhl ont signalé dans le sang, dans les organes respiratoires, dans les infarctus de la rate et du rein des typhiques la présence d'un très fin diplocoque auquel ils donnèrent le nom de *diplococcus exanthematicus*. En partant de ces différents organes, ils réussirent facilement à isoler et à cultiver le microbe à l'état de pureté.

Plotz en 1914, a isolé du sang des malades atteints de typhus exanthématique un très petit bacille anaérobie prenant le Gram, se développant lentement dans la gélose glucosée-ascite, pathogène pour le cobaye et le singe.

Il l'appelle : *Bacillus typhi exanthematici* et le considère comme l'agent pathogène du typhus.

Weil et Félix, en 1917, retirèrent de l'urine de deux typhiques, un microbe qu'ils désignent par X 19 et qui possède la propriété extrêmement curieuse de se laisser agglutiner spécialement par le sérum des typhiques. Ce microbe est un *proteus vulgaris* et n'a rien à voir avec le véritable agent du typhus bien que Friedberger soit convaincu du contraire.

En 1919, Bessau G. (Breslau), a constaté chez les typhiques la présence de deux microbes : l'un dans le poumon, l'autre dans le sang.

Le premier, par son aspect et ses caractères rappelle les bacilles de Pfeiffer. Il est presque à l'état de culture pure dans les foyers pulmonaires qui accompagnent si fréquemment le typhus. Ce microbe ne prend pas le Gram, mais se colore bien par la fuchsine phéniquée diluée. Malgré sa grande fréquence, Bessau ne croit pas que l'on soit en face de l'agent pathogène du typhus.

Le vrai microbe du typhus est d'après lui, celui qu'il a vu dans le sang des malades. C'est un petit bacille aux extrémités arrondies et se colorant aux pôles ; il prend difficilement les couleurs. Il est immobile, se décolore par le Gram. Les tentatives de cultures de ce microbe ont échoué en milieux solides et en milieux liquides ordinaires ; le sérum humain chauffé, seul a permis de les obtenir. Bessau n'a pas recherché la présence de ce microbe dans le pou. Il le croit identique au bacille bipolaire déjà décrit par Ricketts, et d'autres observateurs.

En 1919, chez l'homme atteint de typhus exanthématique, dans deux cas de réactions méningées intenses, à

l'autopsie, Borrel, Cantacuzène, Jonesco, Michaiesti et Nasta ont pu constater la présence d'un microbe morphologiquement semblable à celui qu'ils avaient rencontré chez le pou et au microbe de la culture ; les préparations sont caractéristiques.

Dans deux cas, l'ensemencement de morceaux de méninges, sur gélose Bordet a donné une culture filante constituée par des microbes capsulés, identiques au microbe du pou.

Il paraît ainsi démontré que le micro-organisme en question se trouve chez les typhiques, dans les réactions inflammatoires caractéristiques et se trouve aussi chez les poux ayant sucé le sang typhique.

Avec 1 c. c. de culture de quarante-huit heures injectés dans la veine sur quatre lapins, deux sont morts en moins de vingt-quatre heures avec des phénomènes d'intoxication intense ; deux sont morts après quatre ou cinq jours, ayant présenté des phénomènes intéressants du côté des centres nerveux, faiblesse et parésie des membres inférieurs, raideur de la nuque et à l'autopsie congestion assez marquée des méninges.

Une préparation obtenue par râclage des méninges a montré des formes nombreuses du microbe inoculé, avec des formes d'involution semblables à celles que l'on trouve chez l'homme.

La maladie expérimentale ne prend pas la forme septicémique, il semble que le microbe se localise en certains points d'élection. Chez l'homme les localisations méningées et pulmonaires sont de toute évidence.

Ces constatations ne permettent pas de dire que ce microbe capsulé soit l'agent spécifique, mais Borrel, Canta-

cuzène, Jonesco, Michaïesti et Nasta sont convaincus qu'il joue au moins un rôle important dans les complications de la maladie exanthématique.

Tupa, en 1919, dans trois cas sur cent quinze, constata au microscope dans le liquide céphalo-rachidien la présence de coccobacilles libres appartenant au type décrit par Borrel, etc. Les essais de cultures sont toujours restés négatifs.

Kuczinski, en 1919, isola le même microbe dans les cellules de Kupfer et dans les nodules de nécrose des artérioles du cerveau et du cervelet chez le cobaye infecté avec du sang de typhique. Déjà Pretjetchensky, en 1910 et Czernel avaient obtenu du sang des typhiques la culture d'un microbe qui paraît identique au précédent.

M. Ciuca, en 1920, fit de nombreux ensemencements de sang d'exanthématiques recueillis sur le vivant, en milieux aérés ou anaérobies, toujours avec des résultats négatifs, même en ce qui concerne les infections secondaires. Dans un cas d'autopsie pratiquée aussitôt après la mort, il isola de la moëlle osseuse, sur gélose sérum, un micro-organisme présentant des caractères identiques à celui décrit en 1919, lors de l'épidémie de Marseille (Borrel, Cantacuzène, etc.) Les ensemencements de la couche leucocytaire du sang centrifugé sont constamment demeurés négatifs, bien que l'examen microscopique de cette couche ait, plus d'une fois, montré la présence du même microbe.

B) Bactéries découvertes chez le pou

En 1909, H.-T. Ricketts trouva dans les poux de vêtements qui avaient sucé du sang d'individus atteints de

typhus exanthématique ou de singes expérimentalement infectés, des bâtonnets ovales parfois étirés en biscuit et se colorant aux deux extrémités. Ils ont $0\ \mu\ 4$ de largeur et $0\ \mu\ 4$ à $0\ \mu\ 7$ de longueur. Ils s'accroissent à l'intérieur des cellules épithéliales du tube digestif du pou et sont ensuite expulsés dans la lumière du canal. Ils furent ensuite revus par S. V. Provazek, en 1913, en Serbie. En 1916, H. Da Rocha-Lima les trouva en grande quantité, chez des poux infectés et en l'honneur des deux médecins morts en étudiant la maladie, les appela *Rickettsia Provazeki*. Cet auteur ne doute pas de leur nature parasitaire, mais pour lui, malgré leurs formes cocco-bacillaires, ce ne sont pas de véritables bactéries. Les *Rickettsia*, en effet, ne se colorent bien que par la Giemsa, alors que tous les autres colorants bactériens sont presque tous sans actions. Peut-être sont-ce des protozoaires, comme tendent à l'admettre certains expérimentateurs ?

En 1914, Edm. Sergent, H. Foley, C. Vialatte décrivent des formes microbiennes à l'aspect de cocco-bacilles. Celles-ci ont toujours leurs deux pôles plus fortement colorés que la partie médiane qui est parfois tout à fait claire ; mais la coloration (par le Giemsa) n'est jamais très intense.

Leur dimensions varient en général de $1\ \mu$ à $2\ \mu\ 5$ pour la longueur, l'épaisseur varie de $0\ \mu\ 5$ à $0\ \mu\ 8$. Ces microbes ont été trouvés dans le corps des poux qui venaient d'être prélevés sur un malade atteint de typhus exanthématique ; ils étaient beaucoup plus nombreux dans le liquide hématique du tube digestif que dans les frottis d'écrasement de ces organes. On les rencontrait

aussi bien chez les poux adultes que chez les poux très jeunes.

Ces microbes trouvés chez les poux ressemblent à ceux qui ont été signalés dans le sang des malades par Galesco et Slatinéano en 1906, dans le sang des malades et dans le corps des poux par Ricketts et Wilder en 1909 et revus dans le sang des malades par Gavino et Gérard en 1912. Ces derniers auteurs pensent qu'il ne s'agit pas de microbes, mais simplement d'une forme de dégénérescence cellulaire en relations avec la karyolyse des leucocytes, si marquée dans le typhus.

Si ces cocco-bacilles ne constituent pas le virus même du typhus, avec Sergent on peut supposer que ce sont, comme c'est le cas de plusieurs *Pasteurella*, des microbes témoins qui accompagneraient le véritable agent infectieux invisible.

Ch. Nicolle, en 1914, à la suite de Sergent, entrepris systématiquement l'étude de la flore bactérienne des poux normaux et infectés et il ressort de ses expériences, qu'ils se trouvent des poux parasités en dehors de tout typhus. Le microbe rencontré fut un coccobacille du style décrit par Sergent. Il ne semble donc point résulter de ces expériences que ce microbe soit l'agent pathogène du typhus. Il est possible que dans un élevage de poux, ces microbes passent d'un insecte, qui en serait normalement porteur, à ses voisins et qu'ils puissent ainsi infecter tout un lot d'ectoparasites.

H. Topfer et H. Schüssler en 1916, rencontrèrent dans les poux infectés des parasites, semblables à ceux de Prowazek. Leur forme est très variable, ainsi que leur dimension. Les plus petits sont elliptiques, effilés ou coc-

ciformes, les plus gros se présentent sous formes de bâtonnets, se colorant aux pôles et restant incolores à la partie centrale.

Les expériences de Brumpt, en 1918, corroborent celles de Ch. Nicolle ; elles montrent qu'ils se trouvent des poux parasités en dehors de tout typhus, aussi pour cet auteur, le *Rickettsia* n'est pas l'agent pathogène du typhus.

En 1919, Borrel, Cantacuzène, Jonesco, Michaiesti et Nasta publièrent le résultat de leurs expériences. Leur but a été d'abord de voir ce qui se passe chez le pou nourri sur des sujets atteint de typhus exanthématique. Un lot de poux a été prélevé sur des sujets sûrement indemnes :

Trente poux ont été examinés au microscope après écrasement et coloration au panchrome, aucune infection microbienne n'a été constatée.

Trente cinq poux, mis en expérience ont piqué un malade en pleine évolution — cinquième jour de la maladie — et tous les jours, pendant une semaine ces poux ont été nourris de sang typhique (après trois jours, un deuxième malade — au cinquième jour — a fourni le sang virulent). Pendant toute la durée de l'expérience les poux ont été maintenu à une température de 27°.

Sur ces trente-cinq poux, cinq seulement on été infectés, l'un avait un microbe de forme coccobacillaire, allongé et non encapsulé, les quatre autres étaient infectés, ou sont morts avec un microbe facile à reconnaître. Suivant les points de la préparation faite avec le pou écrasé et coloré par le Giemsa ou le panchrome, le microbe se présente soit comme un coccobacille à coloration bipolaire et très petit, type choléra des poules, soit

comme un gros microbe de la taille d'un staphylocoque ; diplocoque ou coccobacille, la variété des aspects tient à la présence d'une capsule absolument caractéristique, colorée ou non.

Les poux morts d'infection sont absolument bourrés de microbes.

Les poux des septième et neuvième jours ont servi à faire des cultures. Le pou écrasé entre deux lames stériles ; une préparation est faite rapidement pour constater l'infection, tandis que le cadavre chitineux est mis dans une goutte de bouillon en verre de montre. Après examen positif le pou estensemencé.

D'une partie du cadavre broyé des cultures ont été tentées en bouillon, sur gélose Bordet et sur gélose Veillon. Cette dernière est restée stérile, mais le bouillon s'est troublé et des colonies ont apparu sur gélose Bordet. L'examen microscopique de celles-ci a montré un microbe morphologiquement identique au microbe constaté dans le pou avec la capsule caractéristique et à l'état de pureté. Les auteurs insistent sur le caractère filant de la culture prélevée avec le fil de platine. Ce microbe est très aérobie, mais ne prend pas le Gram. Sa culture en gélatine est en clou ; elle pénètre peu le long de la piqûre. Il fait fermenter la glucose, la lévulose, et le galactose. La coloration au panchrome donne les différents aspects décrits chez le pou, suivant que la capsule est intensément colorée ou non. Les formes d'involution bacillaire apparaissent déjà au bout de quarante-huit heures.

Comme conclusion de ces différentes descriptions, Ch. Nicolle engage les savants qui ont isolé ces microbes et

qui les possèdent en culture, à réaliser la simple expérience suivante : « Inoculer avec ces cultures des cobayes, ou bien ceux-ci présenteront à la suite, la maladie uniquement fébrile, transmissible indéfiniment en série ; la démonstration de la légitimité de leur microbe sera presque faite et il ne s'agira plus que de prouver qu'il est bien l'agent du typhus au moyen de vaccinations croisées sur animaux ayant reçu ce microbe et un virus exanthématique indiscutable. Ou bien ils n'obtiendront rien, ce qui jugera la question entre eux. Ou bien, enfin, ils observeront, ainsi que plusieurs l'ont déjà annoncé, la mort rapide du cobaye, ce qui semblera encore condamner leur doctrine. Qu'ils ne s'arrêtent pas à cette constatation cependant. L'inoculation de culture n'agit point peut-être comme celle du virus. Tout se passe, dans les expériences où l'on utilise le sang infectieux, comme si le microbe était rare dans ce liquide, puisqu'il faut (sauf par voie cérébrale) en inoculer une certaine dose pour obtenir une infection à coup sûr. Une culture au contraire est riche en bactéries ; qu'ils diluent les leurs et qu'ils recommencent. Mieux encore, que, sur leurs premiers cobayes morts rapidement, ils prélèvent du sang et l'injectent à d'autres cobayes ; il n'est pas possible, si leur bactérie est celle du typhus, qu'après au moins quelques passages ils ne réalisent pas le tableau si caractéristique de l'infection expérimentale du cobaye, avec son inoculation jamais inférieure à cinq jours ».

Agent pathogène considéré comme un protozoaire

Certains expérimentateurs attribuent l'origine du typhus à un protozoaire. Les uns (Ch. Nicolle), se basant

sur ce fait que la piqure par le pou est effective du quatrième au septième jour après le repas infectant, croient à l'évolution du microbe du typhus dans l'organisme du pou. Elle se rapproche de celle de l'agent inconnu de la fièvre jaune, de l'hématozoaire du paludisme et de divers protozoaires voisins de lui. Il est infiniment probable dans ces conditions, que le microbe du typhus appartienne au monde animal et, comme l'évolution de protozoaires est strictement liée à une espèce, tout au plus à un genre d'êtres vivants, qu'il ne puisse y avoir pour l'agent du typhus qu'un seul hôte, le pou de corps ou tout au moins qu'un seul genre d'hôtes les pédiculidés.

Les autres (Futacki), croient avoir trouvé le véritable agent pathogène du typhus en la découverte d'un spirochète.

Malgré les recherches effectuées à l'Institut Pasteur de Tunis, soit dans un sens, soit dans l'autre, les résultats furent toujours négatifs. D'autre part étant donné l'indifférence complète que manifeste le typhus vis-à-vis des arsenicaux, il semble pour Blaizot que cette raison seule doive classer cette maladie hors des spirochétoses. Cependant, à côté de descriptions récentes, on peut reconnaître dans quelques-unes plus anciennes et notamment dans celles de Thoinot et Calmette, en 1894, la nature d'un spirochète.

A) Protozoaires découverts chez l'homme

En 1892, Thoinot et Calmette sur sept cas ne rencontrèrent pas le sptréptobacille de Hlava. En revanche après ponction de la rate chez quatre typhiques vivants, ils trouvèrent dans le sang, examiné immédiatement après

la prise, de petits grains réfringents de 1 à 2 μ , pourvus ordinairement d'un court prolongement et se mouvant avec rapidité entre les globules sanguins. En examinant ce sang, au bout de 12 à 24 heures, ils ne virent plus ces petits grains mobiles : ils avaient fait place à des filaments réfringents longs de 10 à 30 μ serpentant rapidement entre les globules et se déroulant sur eux-mêmes.

Un peu plus tard tous les filaments perdaient leurs mouvements de translation, pour ne plus conserver que des mouvements de torsion sur place. Enfin ils devenaient complètement immobiles et finissaient par disparaître quarante-huit heures environ après la prise de sang.

Une seule fois ils purent être colorés par le bleu de méthylène. Thoinot et Calmette n'ont jamais pu observer de culture et toutes leurs inoculations sont restées stériles.

Peu de temps après le professeur Lewaschew, de Kazan, trouva également dans le sang, des parasites mobiles se présentant tantôt sous la forme de cocci, tantôt sous celle de spirilles ou de spirochètes, dont il put obtenir des cultures.

Bofinger, en 1916, à la suite de ses recherches dans le sang, d'un protozoaire comme agent pathogène du typhus signale dans les hématies des inclusions piriformes de petite taille, généralement avec grain chromatique unique au pôle aminci ; il en a vu aussi dans les leucocytes. Ces inclusions ressemblent à l'hématozoaire du paludisme.

En 1917, le professeur K. Futacki, de Tokio, découvrit un spirochète qu'il croit être l'agent caractéristique du typhus. Il le trouve dans des sections de reins de sept ma-

lades sur huit morts du typhus au Japon. Il le rencontre également dans l'urine de sept malades sur huit, ainsi que dans les reins, dans l'urine et dans les glandes surrénales d'un singe, auquel on avait fait des injections de sang d'un homme atteint de typhus exanthématique. Mais on n'a pas retrouvé ce spirochète chez sept autres singes que l'on présumait être dans des conditions normales.

Ce spirochète appelé *spirocheta exanthematotyphi* par Futacki ressemble au *treponema pallida*. Il a une longueur de 6 à 8 μ ; de 5 à 7 tours de spires ; très mobile il porte des cils à ses deux extrémités. Il se colore à l'argent et au Giemsa. Il traverse les bougies de porcelaine et a été trouvé dans les poux. La culture n'a pu être obtenue.

B) Protozoaires découvert chez le pou

W. Stempell (Munster), en 1916, en examinant le contenu intestinal de poux infectés a découvert à côté de globules rouges humains, plus ou moins détériorés, des quantités de parasites tout petits, se présentant sous la forme de virgules, à un faible grossissement : Les plus volumineux ne devaient pas avoir plus de 2 μ de longueur. Ces parasites étaient fusiformes, effilés aux deux extrémités, souvent avec un noyau central ou même deux à trois noyaux. Dans certains cas, on voyait une extrémité s'enrouler autour du corps du parasite, jusqu'à lui donner une forme presque annulaire.

Les poux provenant de personnes saines ne présentent rien de pareil. Stempell est convaincu qu'il a affaire à un parasite encore inconnu qui est probablement un protozoaire, voisin des piroplasmes ou des leishmanies. Il pro-

pose de l'appeler, en l'honneur des collègues qui lui ont facilité le travail, *Strickeria Jurgensi*.

Nous rappelons que pour certains auteurs les Rickettsia que nous avons décrit plus haut seraient des hémospories, voisins des piroplasmes

Malgré toutes ces descriptions, et dans l'état actuel de nos connaissances, l'origine du typhus ne peut-être attribuée d'une façon indiscutable, ni à une bactérie, ni à un protozoaire. Toutes les suppositions sont encore permises ; il paraît cependant probable, étant donné l'évolution du microbe inconnu du typhus chez le pou, que l'agent pathogène du typhus soit un protozoaire filtrable. Des découvertes ont en effet démontré que des infections que l'on croyait devoir être causées par un virus filtrant, reconnaissent comme agent pathogène un protozoaire, que seul nos moyens d'investigations n'avaient pas réussi à déceler jusqu'ici.

En attendant que des expériences plus claires tranchent le débat, dans l'un ou l'autre sens, on est obligé de considérer l'agent pathogène du typhus comme un virus et de le définir par ses propriétés. En dehors de la virulence et de son mode de transmission si spécial, il a pour caractères : d'être très sensible à la chaleur (une température de 50° le détruit), à la glycérine, à l'acide phénique, en solution à 5 o/o ; de résister par contre à la saponine (1 heure, solution à 10 o/o) et à l'action du sérum normal de cheval, enfin de se conserver quelques jours (2 à 6) à la glacière (sang mélangé à une solution stérile de gélatine dans l'eau physiologique ou organes inclus dans cette solution).

Siège du virus

Chez le pou, les divers microbes décrits et en particulier les *Rickettsia* se trouvent dans les cellules épithéliales du tube digestif (H. da Rocha-Lima), dans les glandes salivaires (Sikora).

Chez l'homme le principal siège du virus exanthématique, est le sang. Il suffit en effet d'une petite quantité de ce liquide (5 c. c.), en injection péritonéale pour infecter, à coup sûr, singe ou cobaye. En raison de la non filtrabilité de ce virus du sang des malades, Ch. Nicolle, E. Conseil et A. Conor, en 1911 ont émis l'hypothèse de la localisation de l'agent pathogène du typhus dans les globules blancs du sang. Dans deux séries d'expériences, les globules blancs des malades, isolés par centrifugation et lavés, ont présenté la même virulence que la masse totale du sang de laquelle ils avaient été extraits ; séparés dans des conditions analogues, les globules rouges ont montré une virulence faible ou nulle, le plasma une virulence constante, mais moindre que celle des globules blancs.

Le sérum sanguin de coagulation provenant d'un singe infecté et privé par centrifugation de tout élément cellulaire, s'est montré non virulent pour l'homme en injection intra-veineuse. Le liquide céphalo-rachidien qui ne contient aucune cellule est inactif.

Ces faits plaident en faveur d'une localisation particulière, du virus dans les globules blancs.

En 1915, Ch. Nicolle et L. Blaisot, à la suite des expériences pratiquées à l'Institut Pasteur, de Tunis, en 1911, et qui avaient permis de reconnaître la virulence au cours du typhus exanthématique des produits, sang et rate ;

alors que le liquide céphalo-rachidien et les globules rouges lavés avaient été notés comme non virulents, firent de nouvelles recherches. Celles-ci ont permis de reconnaître la virulence de tous les organes du cobaye examinés pendant la période d'infection. Ces organes sont la rate, les capsules surrénales, la moëlle des os, le cerveau, le rein, les glandes salivaires, le pancréas, le foie, le tissu musculaire ,etc. Cette virulence existe même après qu'un lavage prolongé des vaisseaux à l'eau physiologique a chassé tous le sang contenu dans ces organes.

Le microbe du typhus est donc répandu pendant la fièvre dans tous l'organisme infecté.

CHAPITRE III

MALADIE EXPÉRIMENTALE ET IMMUNISATION

I. — Maladie expérimentale

La maladie expérimentale a été provoquée par l'injection de sang de malade chez l'homme (Motschukowsky), Yersin et Vassal, Hamdi), puis chez le Chimpanzé et le Bonnet Chinois (Nicolle) ; enfin chez le cobaye (Ricketts et Wilder). On obtient 80 à 90 pour 100 de cas positifs.

Expérimentalement l'animal peut être infecté :

1°) Par une injection intrapéritonéale ou intracardiaque de plusieurs centimètres cubes de sang ou de globules blancs d'un typhique. Des expériences faites, il résulte que : Dans le typhus exanthématique le sang est virulent non seulement pendant toute la durée de la période fébrile, des premières heures aux derniers jours, mais encore, avant l'apparition de la fièvre et au début de la convalescence. Il semble cependant que le sang toujours virulent, pendant la période fébrile, y soit plus actif à mesure qu'on approche de la défervescence.

2°) Par la piqure d'un pou infectieux.

Chez le chimpanzé, le tableau clinique est le même que

chez l'homme ; la fièvre en demeure le symptôme capital. Elle se montre après un temps d'incubation variable, qui est ordinairement de cinq à huit jours. La durée de la période fébrile dans les cas moyens ou graves oscille entre cinq et quatorze jours, elle est en moyenne de huit à dix jours.

Chez le cobaye, l'inoculation à dose virulente et par voie péritonéale du sang d'homme ou de singe atteint de typhus exanthématique, provoque après une incubation d'une semaine environ une infection généralement bénigne, mais se traduisant par une courbe thermique du type le mieux caractérisé. L'élévation de température n'a qu'une durée de quelques jours, elle passerait inaperçue sans le secours du thermomètre.

Le typhus transmis par le pou est identique au typhus humain. En effet les cobayes infectés par les poux se montrent réfractaires à l'inoculation du sang humain contagieux, et inversement. Par contre, l'inoculation de sang de convalescent, ou la piqûre d'un pou nourri sur un convalescent n'ont jamais provoqué de réaction chez le cobaye, ce qui répond à l'objection d'un poison non spécifique du sang humain ou de la piqûre du pou pour le cobaye.

II. — Immunisation

A) Immunisation active :

Une première atteinte de typhus exanthématique, confère d'ordinaire à l'homme une immunité solide et durable vis-à-vis d'une seconde atteinte du même mal. Les récurrences sont exceptionnelles. Le fait a été vérifié chez l'animal et étudié dans ses modalités. On pouvait espérer en effet trouver dans l'emploi du virus lui-même, modi-

fié ou non; un procédé de vaccination préventive de la fièvre exanthématique.

Ch. Nicolle, en 1911, a éprouvé par une inoculation de sang à dose virulente l'immunité de la plupart des animaux soumis à des inoculations préalables et il résulte de ces observations :

1°) *Une immunité complète vis-à-vis de l'inoculation d'épreuve :*

a) Toutes les fois que l'inoculation a déterminé une infection grave ;

b) D'une façon inconstante dans les autres cas.

2° *L'absence d'immunité :* A la suite de sang chauffé à 50°.

L'immunité conférée par une première atteinte s'établit très vite. Chez les animaux l'inoculation virulente se montre inactive dès le quatrième jour après la défervescence ; elle dure chez eux (cobayes, singes) plus d'un an. Cette immunité n'est pas héréditaire.

Il résulte de ces constatations que pour obtenir à coup sûr l'immunité vis-à-vis du typhus exanthématique, il est nécessaire de réaliser chez le singe une infection grave. Cette considération rend problématique l'espoir d'une vaccination préventive du typhus exanthématique chez l'homme, par le virus lui-même ou modifié.

Essais de vaccination par injections de sérum d'homme ou cobaye infectés

L'injection de sang entier ayant été abandonnée, on a cherché à créer un certain degré d'immunité par la répétition des inoculations de produits virulents, mais trop peu actifs pour produire une infection chez celui qui les

reçoit. Or le sérum privé des globules blancs par une centrifugation préalable, n'infecte pas le singe ; fort de ce résultat, Ch. Nicolle, a tenté une méthode d'immunisation préventive basée sur les inoculations répétées de sérum pris sur l'homme ou l'animal infecté. Il l'a essayée sur des soldats serbes, à Tunis, en 1915 et 1916. Il opérait de la façon suivante :

Le sang de cobaye ou d'homme infecté est recueilli aseptiquement et placé dans un endroit frais ; après 15 heures on agite légèrement le vase de façon à mettre la couche leucocytaire en suspension, puis on centrifuge cinq minutes, ce qui débarasse le sérum de toutes les cellules et débris cellulaires. L'innoculation est pratiquée aussitôt après cette manipulation, elle est faite sous la peau du bras, à la dose de 1/2 c. c. la première fois et de 1 c. c. la seconde.

Sur les quarante vaccinés, aucun n'a contracté ultérieurement le typhus. Des mesures énergiques contre les poux ayant été prises dès l'arrivée des soldats serbes, l'épidémie s'est arrêtée en quelques semaines, après n'avoir frappé qu'une vingtaine de soldats non vaccinés sur quatre cents. Ch. Nicolle en conclut que l'immunité des vaccinés ne saurait être attribuée entièrement à la vaccination, mais que cette tentative n'en porte pas moins une conclusion pratique, c'est que la méthode, se montrant inoffensive, il y aurait lieu de l'employer en cas d'épidémie sur une plus vaste échelle. Il n'y a pas d'autres moyens de la juger, c'est la seule de laquelle on puisse actuellement attendre un résultat, en matière de vaccination préventive du typhus exanthématique.

Pendant son séjour dans la Russie méridionale (sep-

tembre 1919-janvier 1920), le Médecin-Major Maniel, a assisté, à Taganrog, à des essais de vaccinations antityphiques basés sur l'emploi du sang des typhiques comme vaccin, et dont il relate les résultats.

Le sang des typhiques étant très virulent, on ne saurait s'entourer de trop de précautions. Kelle cite cette expérience involontaire réalisée par un médecin turc qui, chargé de faire des essais de vaccination, oublia d'inactiver le sang qui devait servir de vaccin et inocula ainsi du sang doué d'une grande virulence. Sur les trois cent dix personnes inoculées, cent soixante-dix contractèrent le typhus et quarante-neuf succombèrent ; l'expérience était nette. Nicolle et Blaizot, par le repos et la centrifugation, débarrassent préalablement le sang de tous les éléments figurés, et surtout les globules blancs, représentant les éléments les plus virulents. Un médecin turc fait séjourner le sang dans la neige pendant vingt-quatre à quarante-huit heures. Mais le procédé qui donne le plus de sécurité semble être le chauffage.

Voici la façon de procéder des médecins russes :

1° Prélèvement du sang chez un typhique en évolution ; le prélèvement se fait du cinquième au neuvième jour de la maladie ou, si l'on se base sur l'apparition de l'exanthème, du premier au quatrième jour de l'éruption ;

2°) Le sang est défibriné ;

3° On inactive par chauffage à 56° pendant une heure ou à 57° pendant une demi-heure.

La vaccination demande trois inoculations, avec un intervalle de six jours au moins entre chacune d'elles. Les doses sont : première vaccination, 1 c. c. ; deuxième vaccination, 2 c. c. ; troisième vaccination, 3 c. c. La réac-

tion générale est nulle ; la réaction locale existe, mais peu douloureuse.

Déjà en 1918, une partie du personnel médical russe avait été vacciné par ce procédé, l'essai avait paru favorable.

Le professeur Barikine, de la Faculté de Médecine de Rostow, a fait paraître, en novembre 1919, un opuscule où il signale les bons résultats également obtenus par M. Romanovsky, de l'Institut bactériologique de Rostow.

Dans ce même opuscule, le professeur Barikine cite, les résultats auxquels seraient arrivé Plotz et ses collaborateurs par l'utilisation d'un vaccin obtenu en partant de la culture du microbe de Plotz. La vaccination fut faite pendant l'hiver 1915-16, en Serbie, Russie, Bulgarie. Sur 5,251 vaccinés en Bulgarie, trois seulement tombèrent malades.

A Uskub, le personnel médical de quatre hôpitaux fut vacciné. Celui du cinquième ne le fut pas. Dans les quatre premiers aucun cas de typhus ne fut constaté ; dans le cinquième il y eut trente-quatre cas.

En Volhynie, sur 3.169 vaccinés on nota seulement deux cas de typhus.

Se basant sur ces chiffres, Plotz en déduit que l'emploi de son vaccin, sans donner de garanties absolues, diminue considérablement les possibilités de contagion.

*Essais de vaccination par injection de sérum
de convalescent*

ou celui d'animaux guéris ou hyperimmunisés

Le sérum de malade convalescent ou bien celui d'animaux guéris ou hyperimmunisés jouit bien de pro-

priétés préventives, mais l'immunité qui succède à son injection n'a qu'une durée des plus courtes. D'autre part le sérum des convalescents ne se montre réellement actif que si le prélèvement en est pratiqué dans les premiers jours de l'apyrexie (du sixième au quinzième jour).

Il a paru intéressant à Chi. Nicolle et E. Conseil d'utiliser des propriétés préventives pour la protection des personnes en imminence de typhus, ainsi que le sont celles qui contractent des poux en approchant et secourant les malades. La reprise du typhus en Tunisie, en 1914, a permis à ces auteurs d'employer sept fois cette méthode. Aucune des personnes traitées n'a contracté le typhus.

Chi Lebailly et H. Poirson en 1918, en Tunisie, opérant sur les conseils de Ch. Nicolle, mirent en pratique plusieurs procédés de vaccination préventive qui lui avaient antérieurement donné de bons résultats. Ces essais ont eu pour point de départ une petite épidémie familiale de cinq cas survenue dans deux familles indigènes alliées et voisines, appartenant à un même Douar. Au moment de l'intervention, trois de ces cas avaient évolué, deux s'étaient terminés par la mort, les deux autres étaient en pleine évolution. Quoi qu'il en soit, la dissémination par les poux avait déjà eu le temps de se faire largement et c'est dans le but d'arrêter ce commencement d'épidémie que la vaccination fut entreprise.

La vaccination a été pratiquée de trois manières différentes sur les indigènes qui se sont présentés spontanément.

1°) Vaccination par injection de sérum anti-exanthématique de cheval ;

2°) Vaccination par inoculation de sérum sanguin de malades atteints de typhus exanthématique à la période aiguë ;

3° Vaccination par le sérum des cobayes atteint de typhus expérimental.

1°) *Vaccination par le sérum anti-exanthématique
de cheval*

Onze hommes, habitants les gourbis situés en plein foyer épidémique, ont reçu 10 c. c. de sérum sous la peau du flanc. Tous ont accusé une légère réaction sans importance, qui s'est manifesté le jour de la piqûre et dans la nuit. Ils ont repris le lendemain leurs occupations.

2°) *Vaccination par inoculation de sérum de malades
atteints de typhus exanthématique à la période aiguë*

Le même jour, des prélèvements de sang ont été pratiquées dans une veine du bras de chacun des deux malades. Le diagnostic de typhus a été confirmé par l'inoculation au cobaye et le virus provenant de l'un de ces cas a été entretenu par passage de cobaye à cobaye pendant une année. Le sang de ces deux malades avaient été abandonné pendant trente-six heures, pour obtenir la rétraction du caillot et la sédimentation des éléments figurés ; puis le sérum obtenu fut additionné d'une très faible quantité d'acide phénique (1 pour 4.000) et réparti en ampoule de 1 c. c.

Deux jours après, la vaccination a été pratiquée sur les indigènes des deux sexes qui habitaient les gourbis voisins de ceux où l'on avait noté l'apparition de la maladie. Vingt-quatre ont été vaccinés avec 1 c. c. de sérum ; les inoculations n'ont été suivies d'aucune réaction locale ou générale.

3°) *Vaccination par le sérum de cobaye infecté*

Deux indigènes ont reçu chacun sous la peau 1 c. c. de sérum de cobaye en plein typhus. Ils n'ont éprouvé aucune réaction.

Dans la suite, aucun nouveau cas de typhus ne s'est déclaré dans le douar, et il ne paraît pas exagéré à Ch. Le bailly et H. Poirson de conclure que ces inoculations préventives paraissent avoir arrêté le début d'épidémie, limitée à cinq cas, tous antérieurs à l'intervention.

B) Immunisation passive :

Le sérum normal des hommes, anthropoïdes, singes ou cobayes ne jouit d'aucune propriété préventive ou neutralisante vis-à-vis du vérus exanthématique. Le sérum des malades convalescents et des singes ou cobayes guéris, possède au contraire ces propriétés de façon souvent manifeste. On peut constater dans ces mêmes sérums l'existence d'un pouvoir curatif parallèle, mais infiniment moins développé ; aussi les applications qui en ont été faites à l'homme n'ont-elles données que des résultats peu évidents (Ch. Nicolle). Dès 1895 E. Legrain et Raynaud, d'Alger, avaient obtenu des résultats inconstants par l'emploi du sérum de convalescents dans le traitement des exanthématiques, les doses inoculées étaient parfois faibles et ces auteurs ne semblent point s'être préoccupés de recueillir le sérum de leurs malades, à une époque de la convalescence plutôt qu'à une autre.

Il ne faut faire usage que de sérum de malades guéris depuis dix à douze jours au plus. Les expériences de Ch. Nicolle démontrent en effet que les propriétés préventives et curatives ne paraissent se conserver dans le sérum

que pendant un temps assez court après la défervescence. Chez aucun malades ainsi traité la durée du typhus n'a été manifestement abrégé. Sous l'action du médicament l'état général semble bien dans certains cas s'améliorer, les symptômes nerveux en particulier, paraissent perdre de leur gravité, mais le bénéfice est faible et incertain, nullement en rapport avec les difficultés pratiques insurmontables d'application de ce traitement. Il nécessite en effet, la présence auprès des malades de convalescents guéris depuis peu de jours, de plus il faut tenir compte de l'importance et du danger pour ceux-ci de saignées tant soit peu importantes, danger de la transmission de la syphilis, obligeant, soit à filtrer le sérum, soit à le stériliser par quelque autre procédé.

Malgré ces inconvénients, l'emploi du sérum de malades convalescents peut être la seule méthode à tenter dans certains cas et l'on aura raison d'y avoir recours. Au Maroc, entre les mains de médecins militaires, elle a donné de bons résultats pour les quelques interventions qui en ont été pratiquées. Le Médecin-Major A Vincent, en particulier, à Lalla-Marnica, quelques années avant la guerre, a obtenu des guérisons inespérées qui ne peuvent être rapportées qu'à ce procédé.

Il est plus aisé de faire usage de sérum spécifique. Celui-ci ne peut-être préparé dans l'état actuel de nos connaissances que par inoculations répétées de virus au cheval ou à l'âne.

L'ignorance des conditions de culture du microbe inconnu du typhus, rendait particulièrement difficile la préparation d'un sérum antiexanthématique expérimental. On y parvint cependant par l'emploi du virus lui-

même. Comme au cours de la fièvre, il existe dans tous les organes du cobaye infecté, malgré les dangers de l'anaphylaxie, Ch. Nicolle et Blaizot constatèrent heureusement que des émulsions de rate ou des capsules surénales du cobaye étaient parfaitement supportées par les équidés, même par voie intra-veineuse. Ces constatations rendaient l'hypermunisation des gros animaux possible. Elle a été réalisée pour la première fois, à l'Institut Pasteur, de Tunis, sur l'âne et le cheval.

Ce sérum a à la fois, un pouvoir préventif et un pouvoir curatif. L'application de la méthode au traitement du typhus humain a donné de bons résultats entre les mains de Potel, en Tunisie, et entre celles de Poirson. Mais c'est en Roumanie, en 1918, que s'affirma le succès de cette méthode.

CHAPITRE IV

DIAGNOSTIC DU TYPHUS EXANTHÉMATIQUE

Le diagnostic est extrêmement important à établir d'une façon exacte et précoce, pour permettre une rapide prophylaxie. Il repose sur l'évolution clinique de la maladie, sur la nature de l'exanthème, sur la reproduction de celui-ci par stase veineuse (Dietsch), sur la réaction hémorragique de la peau après scarification, sur la notion d'épidémicité, enfin sur les réactions de laboratoires. C'est sur ces dernières que nous allons insister. Il y a pour le typhus des réactions spécifiques et des réactions non spécifiques. Contrairement à toute attente logique, ce sont celles-ci qui ont acquis le plus d'importance pratique.

I. — Réactions non spécifiques

A) Réaction de Weil-Félix :

Déjà on possédait des réactions d'agglutination non spécifiques avec différentes souches de protéus, de coli (Paneth), de pyocyanique, de bacille anaérobie de Plotz. Ch. Nicolle avait indiqué ce pouvoir agglutinant vis-à-vis

du *Micrococcus Melitensis* ; on a dû y renoncer en raison de la sensibilité trop grande à toutes les agglutinines pathologiques de l'homme. Une de nos races de vibron cholérique (V. Galati, 4) était agglutiné à 1 0/0, alors que d'autres races vibrioniennes l'étaient très peu. Mais la réaction de *Weil-Félix*, caractérisée par l'agglutinabilité exceptionnelle de *Protéus X 19* par le sérum exanthématique, les a toutes détrônées en raison de l'excellence de ses résultats et de sa facilité d'exécution. Elle constitue actuellement la base fondamentale de la prophylaxie du typhus.

Elle peut être positive à partir du deuxième jour de la maladie, existe dans la moitié des cas au cours de la troisième semaine et constamment au début de la défervescence où elle peut atteindre ce taux de 1/50.000. Elle dure des semaines et des mois après la maladie, et permet donc l'étude rétrospective complète d'une épidémie.

La précocité de son apparition est en faveur de la bénignité de la maladie. Son apparition tardive indique un mauvais pronostic.

Elle se pratique comme la séro-réaction de Widal dans la fièvre typhoïde, mais son exécution exige quelques particularités indispensables pour éviter les mécomptes. Les dilutions de sérum sont à 1/50, 1/100, 1/200. Le taux de 1/50 est déjà suffisant pour affirmer l'existence d'un typhus même fruste.

Le germe utilisé est une souche de *Protéus X 19*, isolé par Weil et Félix d'abord de l'urine puis du sang (Diems, G. Wolf) des typhiques et même des fèces. Ce *protéus* est très sensible à l'alcalinité ou à l'acidité des milieux de culture. Il pousse péniblement sur gélose et meurt rapi-

dement si on le réensemence trop souvent ou si on l'étale en boîtes de Pétri pour le purifier.

Pour l'agglutination on ne doit prendre que du Protéus X 19 de gélose neutre inclinée au bouillon de viande aqueux et non à l'extrait de viande. On le conserve sur gélose à -12° ou -14° , sinon en gélose profonde à la glacière.

En résumé la réaction de Weil-Félix est un élément de grande valeur dans le diagnostic du typhus exanthématique, dans le cas où elle est positive. Mais comme elle est positive que dans les derniers jours de la maladie, on ne devra tenir aucun compte des réactions négatives, quand les symptômes cliniques s'imposent.

Le pouvoir agglutinant du liquide céphalo-rachidien (J. Lapin et Senevet, 1919) est très faible ; chez des malades dont le sérum sanguin agglutinait rapidement à 1/500, 1/2000 et 1/5000 le liquide céphalo-rachidien a donné une agglutination nulle à 1/50 dans le premier cas, une agglutination faible au 1/50 dans le deuxième cas et enfin dans le troisième cas il agglutinait à 1/100.

B) *Déviatiôn du complément avec protéus X 19 comme antigène*

Cette méthode a donné dix-neuf cas positifs sur vingt-cinq à Kolle et Schlossberger, sept sur dix-huit à Richenstein. Papamarku ne l'a pas trouvée d'accord avec la clinique ni avec l'agglutination. Par contre en se servant de l'extrait de foie syphilitique comme antigène la déviation est le plus souvent positive.

V. Guysez et C. Auguste, en 1919, ont recherché sur

sérum de trois Polonais atteints de typhus exanthématique, la réaction de fixation suivant la technique de Calmette et Massol, en prenant pour antigène une culture de Protéus X 19. Disposant de peu de sérum, ils ont opéré sur le mélange des trois. Ils ont pris comme antigène une culture de Protéus X 19 en bouillon de quarante-huit heures, chauffée une demi-heure à 70°. Cette culture employée à la dose de 0,5 c. c. n'est pas anti-complémentaire. Dans un premier essai mettant en présence le sérum des malades employé à la dose de 0,04 et l'antigène à la dose de 0,1, ils obtinrent la fixation d'une dose minima hémolytique d'alexine. Il ne put être obtenu de fixation plus importante, quelles que fussent les doses d'anticorps et d'antigène mises en présence. La même réaction faite sur sérum d'individu sain reste négative.

Ces auteurs ont pu recommencer la recherche sur le mélange de deux sérums prélevés six semaines plus tard qui agglutinaient encore le protéus X 19, mais au 1/200 seulement pour l'un, au 1/500 pour l'autre. Cette fois la réaction de fixation n'a été que d'une demi-dose minima hémolytique.

Ils se sont demandés si les résultats positifs obtenus n'étaient pas dus à ce que les malades étaient en même temps syphilitiques. Dietrich a affirmé que dans la réaction de Wassermann on pouvait substituer avec succès l'émulsion de protéus X 19 à l'antigène syphilitique, et que, le sérum de certains typhiques ne donne une réaction de fixation positive avec le X 19, que parce que les malades sont en même temps syphilitiques et présentent un Wassermann positif. Ces assertions ont été vérifiées

en recherchant parallèlement sur neuf sérums syphilitiques éprouvés, la réaction de fixation avec l'antigène de Bordet, d'une part, avec l'antigène X 19 d'autre part. Dans tous les cas, il a été obtenu une réaction positive à quatre doses avec l'antigène de Bordet, franchement négative avec l'antigène X 19

En résumé il résulte de ces expériences que :

1° Chez des malades atteints de typhus exanthématique, la réaction de fixation, à l'aide de la culture X 19 comme antigène a été positive ;

2° Cette réaction ne peut être attribué à la coexistence de la syphilis ;

3° L'intensité de la réaction obtenue aurait été trop faible pour permettre de faire le diagnostic par ce seul procédé.

II. — Réactions spécifiques

Comme réactions spécifiques, nous devons mentionner la réaction d'agglutination d'Otto et Dietrich et des déviations de complément.

A) Otto et Dietrich ont utilisé la propriété agglutinante du sérum des malades vis-à-vis des suspensions de *Rickettsia* de poux. L'agglutination se montre positive à 1/900. Elle existe à un taux moindre avec du sérum normal ou du sérum de convalescent de la fièvre de Wolhynie (fièvre des cinq jours). Elle s'établit à l'aide de l'ultramicroscope.

B) Papamarku a pratiqué deux fois la déviation du complément avec des *Rickettsia* et a obtenu un seul résultat positif. Quant aux déviation de complément qui

utilisent le sérum des malades et des extraits d'organes de typhiques) ou du sérum de convalescents et des extraits de globules rouges de malades, elles ne sont positives que très tardivement. Elles n'ont donc qu'un intérêt rétrospectif et n'offrent pas une grande valeur pratique. En sorte que la réaction de Weil-Félix, malgré sa non spécificité, acquiert une très grande importance en épidémiologie et reste un critérium scientifique précoce pour le dépistage d'une épidémie.

Diagnostic basé sur la cytologie du liquide céphalo-rachidien

Les études entreprises par Slatinéanu et Galasesco, Danielapol et Paulian ont prouvé qu'il y a toujours au cours du typhus exanthématique une réaction méningée constante et on peut même schématiser une formule cytologique du liquide céphalo-rachidien :

1° Période du premier au quatrième jour, prédominance du type lymphocytaire ;

2° Période du quatrième au deuxième jour, prédominance du type mononucléaire ;

3° Période à partir du douzième jour, ou de convalescence, prédominance du type lymphocytaire.

Les polynucléaires se rencontrent à partir de la période d'état, mais leur nombre, leur colorabilité sont nettement en rapport avec la gravité de l'infection et leur présence semble être liée à la gravité du pronostic.

Quoiqu'il en soit cette réaction cytologique du liquide céphalo-rachidien avec l'énorme prédominance de mononucléaires à cytoplasma basophile de Türk, pendant

la période d'état est à un tel point caractéristique que Tupa la considère comme un des plus sûrs moyens, que nous possédons aujourd'hui de diagnostiquer le typhus exanthématique et de le différencier d'autres infections, telles que la grippe ou la fièvre typhoïde, avec lesquelles ont pourrait le confondre. La constatation de la réaction céphalo-rachidienne est parfois la seule méthode qui permette d'affirmer le diagnostic lorsqu'il s'agit de formes frustes à exanthème très légers et surtout lorsqu'il s'agit d'individus à peau fortement pigmentée, comme par exemple les malades de races nègres, chez lesquels la constatation de l'éruption est souvent impossible.

Diagnostic basé sur la crytologie du sang

Le sang chez les malades atteints de typhus exanthématique ne diffère pas sensiblement de celui des personnes normales tant au point de vue du nombre des globules blancs, qu'en ce qui concerne la formule leucocytaire. Cependant pour V. Schilling (Münich), si l'on envisage que les leucocytes neutrophiles et si l'on porte surtout l'attention sur la forme de leur noyau, on constate certaines particularités qui sont propres au sang dans le typhus.

Schilling décompose les neutrophiles en plusieurs groupes ; myelocytes, formes jeunes, globules à noyau en bâtonnet, et globules à noyau segmenté. Il a trouvé que la proportion de ces différents leucocytes n'est pas la même à l'état normal et dans le typhus. Ainsi dans le sang normal, sur soixante-sept neutrophiles, il y a en moyenne 63 à noyau segmenté et 4 à noyau en bâtonnet ;

les formes dites jeunes y font généralement défaut. Dans le sang des typhiques, sur le même nombre de neutrophiles, il y en aurait 46 à noyau segmenté, 16 à noyau en bâtonnet et en plus cinq formes jeunes. C'est la prédominance des formes en évolution, jeunes, qui serait la caractéristique du sang dans le typhus et qui serait particulièrement prononcée dans certains cas. (Besredka).

Diagnostic expérimental du typhus exanthématique

Il n'existe qu'une méthode valable pour le diagnostic expérimental du typhus, *l'inoculation de sang du malade au cobaye par voie péritonéale*.

On se conformera pour la pratiquer à certaines indications ; on inoculera toujours plusieurs cobayes et on ne dépassera pas la dose de 2 c. c. 1/2 de sang. L'inconvénient du procédé, en dehors du temps qu'il exige, est qu'en cas de typhus-bénin, le cobaye ne s'infecte pas et que, même avec le sang d'un malade atteint gravement, il est des cobayes qui résistent. Le singe serait un meilleur réactif qu'il conviendrait d'employer de même. Nous répétons que la température doit être prise chez les animaux d'expérience pendant quarante jours, qu'aucun résultat négatif n'est valable sans cette condition, enfin toute fièvre qui débute chez le cobaye (ou le singe), moins de cinq jours après l'inoculation, n'est pas le typhus.

CONCLUSIONS

I. — Pour l'école française, avec les remarquables travaux de Ch. Nicolle, le typhus est transmis par la piqure du poux. Dans chaque cas où la prophylaxie antipédiculaire a été exercée soigneusement et rigoureusement la maladie a cessé de se répandre. Certains auteurs étrangers et en particulier les allemands admettent d'autres modes de transmission ; les faits en leur faveur ne sont guère probants.

II. — L'agent pathogène du typhus est encore inconnu. Il y a des raisons de croire qu'il appartient à la catégorie des microbes filtrants ; il y en a aussi de le considérer, soit comme une bactérie, soit comme un protozoaire. Jusqu'à ce que les expériences tranchent le débat dans un sens ou dans l'autre on est obligé de le considérer comme un virus et de le définir par ses propriétés.

III. — I. *Maladie expérimentale.* — Le typhus est inoculable de l'homme à certaines espèces sensibles (singes, cobayes). L'animal peut-être infesté : 1° par une injection intra-péritonéale d'au moins 5 cc. de sang d'un typhique ; 2° par la piqure d'un pou infectieux. Chez le singe, comme chez le cobaye, la fièvre demeure le symptôme capital du typhus expérimental, elle se montre après une incubation moyenne de 5 à 10 jours.

I. *Immunisation*. — Immunisation active. — Une première atteinte de typhus confère d'ordinaire à l'homme une immunité solide et durable vis-à-vis d'une seconde atteinte du même mal. Tous les procédés de vaccination pratiqués ont donné des résultats qui ne sont pas à négliger.

Immunisation passive. — L'injection de sérum de convalescents est une méthode à tenter dans certains cas. Des essais de sérothérapie antiexanthématique ont donné de bons résultats en Tunisie et pendant la guerre en Roumanie.

IV. — De toutes les réactions de laboratoire employées pour le diagnostic du typhus, la réaction de Weil Félix a la plus grande valeur. Il n'existe qu'une méthode valable pour le diagnostic expérimental, l'inoculation de sang de malade au cobaye par voie péritonéale.

VU :

Le Président de la thèse,

J. GUIART.

VU :

Pr Le Doyen,

L'Assesseur : J. LÉPINE.

VU ET PERMIS D'IMPRIMER

Lyon, le 2 Décembre 1920.

Le Recteur, Président du Conseil de l'Université

P. JOUBIN.

BIBLIOGRAPHIE

- Blanc G. — Recherches sur le typhus exanthématique, poursuivies au laboratoire de Nich, d'avril à octobre, 1915. *Bulletin Soc. Path. exot.*, 1920. T. XIII, n° 4, page 269.
- Borel, Cantacuzène, Jonescu, Michaiesti et Nasta. — Sur un microbe capsulé trouvé chez le pou de l'homme atteint de typhus exanthématique. *Compt. Rend. Acad. Sc.*, Paris, 17 mai 1919, n° 4, p. 497.
- Cantacuzène J. — L'épidémie de typhus exanthématique en Roumanie pendant la dernière guerre. *Bull. Soc. Path. Exot.*, 1920, T. XIII, n° 4, p. 269.
- Daniélopou. — *Le typhus exanthématique*, 1919, Bucarest.
- Da Rocha-Lima. — Zum nachweiss des Rickettsia Provazeki bei fleckfieberkranken. *Munch. Med. Woch.*, 1917. pages 33-35.
- Fourcade A. L. — Acquisitions récentes sur le typhus exanthématique. *Press. Méd.*, 25 sept 1919.
- Friedberger E. — Zeitsch f. Hyg-u-Infek-Krankh, 1918, XXXV, II, 475.
- Futacki K. (Tokio). — The cause of typhus fever. *British Med. J.*, 13 nov., 17.
- Grysez et Ch. Auguste. — Réaction de fixation dans le typhus exanthématique au moyen du sérum de conva-

- lescents chez les personnes contaminées par les poux des malades. *Compt. Rend. Séanc. Soc. Biolog.*, 1920, n° 21, p. 925.
- Guiart J. — Biologie et rôle des parasites animaux. *Pathologie générale* de Bouchard et Roger, Paris, 1912. Masson, édit.
- Garcia-Banus. — Etiologie du typhus. *Rev. Internat. Hyg.* juil. 1920, n° 1.
- Garin Ch. — Les épidémies dans la Schoumadia. *Extrait de la Revue Franco-Macédonienne*, Salonique, 1916.
- Gérard. — Acquisitions récentes sur le typhus exanthématique. Thèse de Paris, 1919.
- Goldberger, and Anderson, J. R. — *U. S. Pub. Health. Rep.*, 1912, XXVII, 297-307.
- Jeanneret-Minkine. — *Le typhus exanthématique*, Paris, 1915.
- Kelsch. — *Maladies épidémiques*. Baillière, édit.
- Krauss R. — *Wien-Klin-Wosch*, 1915, XXXVIII, 12.
- Lapin J. et Senevet. — La réaction de Weil-Félix dans le typhus exanthématique. Faible pouvoir agglutinant du liquide céphalo-rachidien. *Arch. Inst. Pasteur de Tunis*, 1920, T. XI, F. III, février.
- Lebailly Ch. et Poirson. — Essais de vaccination préventive contre le typhus exanthématique. *Arch. Inst. Pasteur de Tunis*, juin. T. IX. F. I.
- Maniel. — La vaccination antityphique (typhus exanthématique). *Presse Médicale*, 29 mai 1920.
- Nicolle Ch., C. Comte et E. Conseil. — Transmission expérimentale du typhus exanthématique, par pou de corps. *Compt. Rend. Acad. Sc.*, 1909, 6 septembre.
- Nicolle Ch. et E. Conseil. — Données expérimentales nouvelles sur le typhus exanthématique. *Compt. Rend. Acad. Sc.*, 1910, 8 août.
- Nicolle Ch. et E. Conseil. — Propriétés du sérum des malades convalescents et des animaux guéris du typhus exanthématique. *Compt. Rend. Acad. Sc.*, 1910, 26 sept. pp. 598-600.

- Nicolle Ch., E. Conseil et A. Conor. — Recherches expérimentales sur le typhus exanthématique, entreprises à l'I. Past. de Tunis, pendant l'année 1911. *Arch. Inst. Past. de Tunis*, 1912, n° 4, p. 250 ; n° 5, p. 332.
- Nicolle Ch. Conor et E. Conseil. — Sur la nature et le siège de l'agent pathogène du typhus exanthématique. — *Compt. Rend. Acad. Sc.*, 1911 (18 sept. pp. 575-580).
- Nicolle Ch., G. Blanc et E. Conseil. — Nouvelles recherches expérimentale sur le typhus exanthématique pratiquées à l'Institut Pasteur de Tunis, pendant l'année 1914. *Arch. Inst. Past., Tunis*, 1914 (1^{er} déc.), T. IX. F. III.
- Nicolle Ch., G. Blanc et E. Conseil. — Quelques points de l'étude expérimentale du typhus exanthématique. *Compt. Rend. Acad. Sc.*, 1914, 3 nov., p. 661.
- Nicolle Ch. et Blaizot. — Nouvelles recherches sur le typhus exanthématique. Conservation et siège du virus. *Compt. Rend. Acad. Sc.*, 1915, pp. 646-649.
- Nicolle Ch. — Essais de vaccination préventive dans le typhus exanthématique. *Compt. Rend. Acad. Sc.*, 1916, pp. 38-41,
- Nicolle Ch. et Blaizot. — Sur la préparation d'un sérum anti-exanthématique expérimental et des premières applications au traitement du typhus exanthématique chez l'homme. *Ann. Inst. Past.*, Paris 1916, pp. 446-496.
- Nicolle Ch. et E. Conseil. — Prévention du typhus exanthématique au moyen du sérum de convalescents, chez les personnes contaminées par les poux des malades. *Compt. Rend. Acad. Sc.*, 1920, n° 3.
- Nicolle Ch. — Etat de nos connaissances expérimentales sur le typhus exanthématique. *Bull. Inst. Pasteur*, Paris, 1920, n° 1, pp. 1-12 ; n° 2, pp. 50-60.
- Netter A. — Etiologie et prophylaxie du typhus exanthématique (Rôle des parasites). *Semaine Médicale*, 1893, n° 43, p. 295., p. 193.

- Olitzky P.-K. — Isolation of *Bacillus typhi exanthemaci* from body loute. *N. Y. M. J.*, 1917, p. 570.
- Poirson H. — Nouveaux essais de Sérothérapie dans le typhus exanthématique. *Arch. Inst. Past.*, Tunis, 1919, juin. T. XI, F. I.
- Plotz. — Isolation of the germ of T. E. N. Y. M. J., 1915, p. 853.
- Petrovitch. — Considérations épidémiologiques et cliniques sur l'épidémie de typhus en Serbie, pendant la guerre actuelle. *Revue d'Hygiène*, Paris, 1916, p. 849-864.
- Sergent, Foley et Vialatte. — Agent pathogène du typhus exanthématique. *Compt. Rend. Séances Soc. Biolog.*, 1914, 13 juin, pp. 101-183.
- Schilling V. — Das Zusammenwirken von Blut bild und Weil-Félix Reaction bei der Laboratoriums diagnose des Fleckfiehers. *Munch, Mediz. Woch*, 2 mai 1919, p. 486.
- Sfrong R. P. — La campagne contre le typhus exanthématique de 1915 en Serbie, considérée au point de vue de l'épidémie actuelle en Pologne. *Rev. Internat. Hyg. Publ.*, 1920, n° 2, pp. 198-222.
- Tupa. — Cytologie du liquide céphalo-rachidien, dans le typhus exanthématique. *Compt. Rend. Séances Soc. Biolog.*, 1919, 24 mai, p. 52.
- Vincent H. et J. Muratet. — *Dysenterie, Choléra Asiatique, Typhus exanthématique*, 1917, Collection Horizon.
- Wolbach S.-B., Todd J.-L. et Palfrey F.-W. — Note sur le typhus. *Rev. Internat. Hyg. Publique*, 1920, n° 1 et n° 2.
-

TABLE DES MATIÈRES

INTRODUCTION	5
CHAPITRE PREMIER. — Etiologie du typhus exanthématique. — Différentes opinions. — Sa transmission par le pou. Conditions de cette transmission	7
CHAPITRE II. — Nature de l'agent pathogène du typhus. — Virus filtrant, bactérie ou protozoaire ? — Propriétés et siège du virus.....	17
CHAPITRE III. — A) Typhus expérimental. — B) Immunisation	35
CHAPITRE IV. — Diagnostic du typhus exanthématique. — Méthodes de laboratoire	47
CONCLUSIONS	55
BIBLIOGRAPHIE	57
